Synthese und Eigenschaften einiger lokalanästhetisch wirksamer Diäthylaminoäthanolester von Polyalkoxybenzoesäuren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Vorgelegt von
Theodor Eckert
Frankfurt am Main
1954

Kennziffer : D 30

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Zusammenfassung

Zum Studium der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution, physikalisch-chemischer Eigenschaft und lokalanästhetischer Wirkung wurden eine Reihe von neuen Estern des Diäthylaminoäthanols mit Polyalkoxybenzoesäuren synthetisiert und in ihren Eigenschaften beschrieben. Die Synthesen liefen bei allen Verbindungen über die nach verschiedenen Verfahren dargestellten Polyalkoxysäuren, die nach ihrer Überführung in die Säurechloride mit Diäthylaminoäthanol verestert wurden. Auch die höheren Alkyläther der Gallussäure konnten durch geeignete Versuchsbedingungen bei der Claisenverätherung in guter Ausbeute zugänglich gemacht werden.
Wie eine vergleichende Auswertung der Verbindungen an der Kaninchencornea zeigte, ist die Anhäufung von Alkoxygruppen am Molekül mit einem Wirkungsabfall verbunden. Damit kann auch die von H. Bergstermann am Beispiel der Narkotika gegebene Deutung der Richardsonschen Regel bei den vorliegenden Verbindungen nicht bestätigt werden. Das oberflächenanästhetisch unwirksame Hydrochlorid des Tributylgallussäure-diäthylaminoäthanolesters liegt in wässriger Lösung in weitgehend assoziierter Form vor. Damit konnte für die in der Arzneimittelsynthese bekannten Erscheinung eines plötzlichen Wirkungsabfalls bei zunehmender Kettenverlängerung eines Substituenten eine sicherlich breiter anwendbare Erklärung gefunden werden.

Die Dissoziationskonstanten der Verbindungen liegen alle in der gleichen Größenordnung ($K_S = 10^{-9}$).

Wenn man von ortho-Effekten absieht, nimmt die Stärke der Basen mit steigender Zahl der Alkoxygruppen ab.

Aus den Werten kann gefolgert werden, daß der Einfluß der Dissoziationskonstanten auf den lokalanästhetischen Effekt nur durch sein Einwirken auf das Verteilungsgleichgewicht zum Ausdruck kommt. Die Verteilungsgleichgewichte am Modellsystem Phosphatpuffer-Oleinalkohol ergaben Werte, die mit der oberflächenanästhetischen Wirkung weitgehend parallel gehen. Darüberhinaus wurde noch die Verseifungsgeschwindigkeit der synthetisierten Verbindungen in alkoholischer Kalilauge bestimmt. Die Verseifungsgeschwindigkeit nimmt mit steigender Alkoxylierung der Benzoesäuren zu. Mit steigender Kettenlänge des Alkoxyrestes nimmt die Verseifungsgeschwindigkeit ab. Der Vergleich von zwei Estern des Äthanols und des Diäthylaminoäthanols ergab in beiden Fällen eine leichtere Verseifbarkeit der Diäthylaminoäthanolester.
Die Dielektrizitätskonstanten von benzolischen Lösungen einiger gebräuchlicher Lokalanästhetika ließen keine Beziehung zur pharmakologischen Wirkung erkennen.
Von den allgemeinen Eigenschaften der Verbindungen wurde die Assoziation des Tributylgallussäure-diäthylaminoäthanolesterhydrochlorids und die Zersetzung der freien Esterbasen noch näher untersucht.

Lebenslauf

Am 29. 3. 1924 wurde ich, Theodor Eckert, als Sohn des Postrats Karl Eckert und dessen Ehefrau Margarete geb. Schultheis in Frankfurt am Main geboren.
Nach Absolvierung der Grundschule trat ich 1934 in die Goethe-Oberschule in Frankfurt am Main ein und bestand am 23. 3. 1942 an dieser Anstalt die Reifeprüfung.
Die Jahre 1942-45 verbrachte ich als Soldat an verschiedenen Plätzen des Balkans.
1947 bestand ich nach zweijähriger Lehrzeit die pharmazeutische Vorprüfung und begann im Wintersemester 47/48 an der Johann Wolfgang Goethe-Universität das Studium der Pharmazie.
Nach dem im September 1950 bestandenen pharmazeutischen Staatsexamen setzte ich mein naturwissenschaftliches Studium an der Frankfurter Universität fort. Meinen akademischen Lehrern, insbesondere aber Herrn Prof. Dr. C. Rohmann fühle ich mich zu tiefem Dank verpflichtet.

Erster Gutachter : Prof. Dr. C. Rohmann
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Th. Wieland

Tage der mündlichen Prüfung : 12. u. 24. 7. 1954

54/18 x 1